

Our file no.: FL 1006 US



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APPLICANT(S) : Louis Lafon
607720
S E R I A L N O . : Unknown (New Application)
F I L I N G D A T E : Unknown (New Application)
G R O U P A R T U N I T : Unknown (New Application)
T I T L E : (-)-BENZHYDRYLSULFINYLACETAMIDE

SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT

Honorable Commissioner of Patents
and Trademarks
Washington, D. C. 20231

S i r:

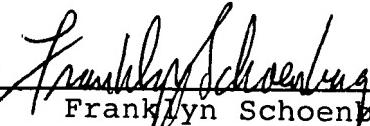
Attached hereto is a certified copy of the priority document pertinent to the subject patent application. The document may be identified as follow:

Country: France
Application No.: 86 01 337
Filing Date: January 31, 1986

Please acknowledge that this application has been accorded benefit of priority based thereon as set forth in 35 USC 119.

Respectfully submitted,

By


Franklyn Schoenberg
Attorney for Applicant
Registration No. 22208

Date: January 28, 1987

KUHN MULLER AND BAZERMAN
1412 Broadway
New York, New York 10018
(212) 221-0864

Jeclit Coriol

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

COPIE OFFICIELLE

LE DOCUMENT CI-ANNEXÉ EST LA COPIE CERTIFIÉE CONFORME, D'UNE DEMANDE
DE TITRE DE PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE ENREGISTRÉE A L'INSTITUT NATIONAL DE LA
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE.

ÉTABLIE A PARIS, LE .. 20 NOV. 1986.....

Sc
*Pour le Directeur de l'Institut national
de la propriété industrielle*

Le Chef de Division

S. CARPENTIER

BA 267/090983

86 01337

DUPLICATA
DE LA REQUETE

DÉMANDE DE (voir case cochée)		<input type="checkbox"/> CERTIFICAT D'ADDITION	<input type="checkbox"/> DEMANDE DIVISIONNAIRE
<input checked="" type="checkbox"/> EXPÉDITION :		Date de dépôt	
CERTIFICAT D'ORIGINE			
TRAITEMENT D'UNEMENT DE DEMANDE DE BREVET EUROPÉEN			
Date of receipt of documents	31 JAN 1985	Ref. de l'original	31/01/86
		86 01337	

CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES BREVETS

Int. Cl : /

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DE L'INVENTEUR
CHIFFRE SPÉCIFIQUE DU BREVET ET DATE DE LA DEMANDE INITIALE

REQUETE DIVISIONNAIRE DU BREVET TRANSFORMANT:
SOCIÉTÉ, N° ET DATE DE LA DEMANDE INITIALE

S.A. FEDIT-LORIOT
38 avenue Hoche
75008 PARIS

REF. DE LA DEMANDE
DATE ET NUMERO DU DOCUMENT GÉNÉRAL 8595/PB

Ne pas tenir
compte de
ces chiffres

(-)-Benzhydrylsulfinylacétamide, procédé de préparation et utilisation
en thérapeutique.

14 6 4 K 34 34 6 5

DÉMANDEUR : NOM ET PRÉNOM : GUY LEON PAUL MARIE DU
DOMINICAIN ET LE GRÈVE JURIDIQUE

SI LE DEMANDEUR N'EST PAS L'UNIQUE
INVENTEUR OU SI LA RÉPONSE EST NÉ-
CESSAIRE, Voir AU VERSO HIC

NOMBRE DE
REVENDEURS 07

SOCIÉTÉ ANONYME DITE : LABORATOIRE L. LAFON

SI LE DEMANDEUR N'EST PAS L'UNIQUE
INVENTEUR OU SI LA RÉPONSE EST NÉ-
CESSAIRE, Voir AU VERSO HIC

N° SIREN, LE CAS ÉCHEANT
REVENDEURS 07

LE DEMANDEUR REÇU POUR LE
BÉNÉFICE DU DROIT D'ÉCRIVRE
DE LA FAIRE DANS DOCUMENTAIRE

LE CHIFFRE D'ORDRE ET DATE QU'IL A REçU(S) *

LE BÉNÉFICE D'UN TÉMOIGNAGE
REDOUTABLE DES FAUCES D'UNE
PERSONNE, D'UN AUTRE

DECLARATION DE PRIORITÉ
SI DISPOSS. A

DATE DE DÉPÔT
SI DISPOSS. A

PAYS

FRANCE

NUMERO

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Si le demandeur est une personne physique

Si le demandeur est une personne morale

Si le demandeur est une personne morale

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

Signature du demandeur

Signature du demandeur

Si le demandeur est un établissement

Signature du demandeur

Si le demandeur est une personne physique

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

DESIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)
8595/PB

N° d'enregistrement national
8601332

Titre de l'invention :

(-) -Benzhydrylsulfinylacétamide, procédé de préparation et utilisation en thérapeutique.

Le(s) soussigné(s)

Société anonyme dite : LABORATOIRE L. LAFON
1 rue Georges-Médéric
94701 MAISONS ALFORT, France

désigne (nt) en tant qu'inventeur(s) (nom, prénoms, adresse)

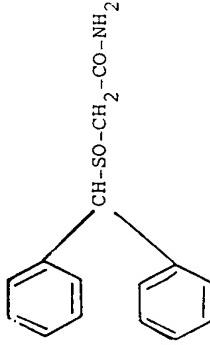
LAFON Louis,
de nationalité française
5 rue de l'Alboni
75016 PARIS, France



(-) -Benzhydrylsulfinylacétamide, procédé de préparation et utilisation en thérapeutique.

La présente invention a trait au dérivé lévogyre de benzhydrylsulfinylacétamide, à son procédé de préparation et à son utilisation en thérapeutique notamment en tant que moyen antidiépresseur et stimulant du système nerveux central (SNC) utile en particulier dans le traitement de l'hypersomnie eu égard à ses effets éveillants.

On sait que le brevet français No.78 05 510 (publication No. FR-B-2 385 693) décrit le racémique (+) -benzhydrylsulfinylacétamide, qui a pour numéro de code : CRL 40 476 et pour formule développée :



en tant que produit (voir exemple 1 audit brevet français) et en tant que moyen stimulant du système nerveux central (SNC).

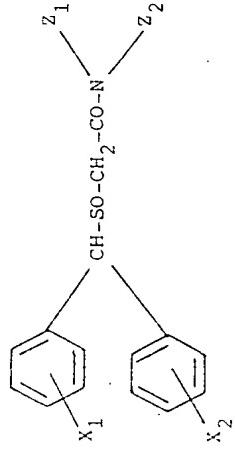
On sait également que dans EP-A-0 097 071 les propriétés neuropsychopharmacologiques du racémique

Le 31 janvier 1986

S. A. Fédit - Loriot
Cabinet Gubikoff
38, Avenue Rabelais, 75037 Paris
Serge CLISCI

Date et signature(s) du (des) demandeur(s) ou du mandataire

ont été comparées à celles des analogues de formule



10 dans laquelle

- X_1 et X_2' , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H, Cl ou F,
- Z_1 représente CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ou $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, Z_1 pouvant représenter en outre un atome d'hydrogène quand au moins un des X_1 et X_2 est différent de H,
- Z_2 représente H ; NZ_1Z_2 considérés ensemble peuvent représenter un groupe pipéridino ou morpholino,

qui agissent sur le SNC, les uns comme sédatifs, les autres comme stimulants (voir notamment le tableau I page 3 et le tableau IV page 4 dudit document européen).

On vient de trouver à présent que le composé lévogyre $(-)$ -benzhydrylsulfinylacétamide (No. de Code : CRL 40 982) présente des propriétés thérapeutiques intéressantes par rapport au racémique (\pm) -benzhydrylsulfinylacétamide (No. de Code : CRL 40 476) et au composé dextrogyre $(+)$ -benzhydrylsulfinylacétamide (No. de Code : CRL 40 983). De façon surprenante on a constaté que le composé lévogyre a dans l'organisme un métabolisme différent du racémique et du dextrogyre, et qu'il est particulièrement intéressant dans le traitement de l'hypersomnie, et de la maladie d'Alzheimer.

Selon l'invention on préconise donc en tant que produit industriel nouveau, utile en thérapeutique et appartenant à la famille des dérivés benzhydryl-sulfinyle, qui est caractérisé par le fait qu'il s'agit du $(-)$ -benzhydrylsulfinylacétamide.

5 Ce composé lévogyre ne peut pas être préparé par isolation à partir de l'amide racémique correspondant. Cependant on peut le préparer par synthèse chimique à partir d'un précurseur de l'amide, selon une méthode connue en soi par applications de mécanismes réactionnels classique.

Le procédé de préparation que l'on préconise selon l'invention consiste

10 1°) à faire réagir l'acide $(+)$ -benzhydryl-sulfinylacétique avec la $(-)$ - α -méthyl-benzylamine pour obtenir le $(-)$ -benzhydryl-sulfinylacétate de $(-)$ - α -méthylbenzylamine (de façon avantageuse on opère en présence d'un faible excès d'amine par rapport aux conditions stoechiométriques, et plus particulièrement avec un rapport molaire amine-acide compris entre 1,02/1 et 1,15/1, et mieux entre 1,05/1 et 1,10/1) ;

20 2°) à transformer le sel $(-)$ -benzhydrylsulfinylacétate de $(-)$ - α -méthylbenzylamine ainsi obtenu en acide $(-)$ -benzhydrylsulfinylacétique [de façon avantageuse, on procède à une hydrolyse en milieu acide, le solvant étant de l'eau tiède (notamment de l'eau à 30-45°C)], et

25 3°) à soumettre l'acide $(-)$ -benzhydrylsulfinylacétique ainsi obtenu à une réaction-



30

35

d'amidification au moyen d'ammoniac.

De façon avantageuse l'amidification du stade 3') est effectuée en 2 étapes, à savoir :

- 3a) estérification de l'acide (-)-benzhydrylsulfinylacétique en (-)-benzhydrylsulfinylacétate d'alkyle inférieur len C₁-C₃, notamment d'isopropyle, d'éthyle ou de méthyle (de préférence d'éthyle et mieux de méthyle) ; puis
- 3b) transanidification du (-)-benzhydrylsulfinylacétate d'alkyle inférieur ainsi obtenu au moyen de NH₃ (la réaction de transamidification est de préférence réalisée dans un alcool inférieur, et mieux au sein de l'alcool correspondant au groupe alkyle de l'ester obtenu au stade 3a), en faisant passer dans le milieu réactionnel un cou rant de NH₃).

L'acide (+)-benzhydrylsulfinylacétique est une substance connue qui est décrite comme intermédiaire de synthèse dans FR-B-2 326 181 (Finst. = 164-165°C).

Selon l'invention, on préconise une composition thérapeutique qui est caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, le (-)-benzhydrylsulfinylacétamide en tant qu'ingrédient actif. Bien entendu dans une telle composition ledit (-)-benzhydrylsulfinylacétamide intervient en quantité pharmaceutiquement efficace.

On préconise également l'utilisation de ce composé lévogyre pour l'obtention d'un médicament éveillant destiné à une utilisation en thérapeutique humaine vis-à-vis de l'hypersonnie, d'une part, et

d'un médicament stimulant et en particulier anti-aphasie et anti-apraxie idéomotrice destiné à une utilisation en thérapeutique vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer, d'autre part.

- D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre (i) d'exemples de préparation, et (ii) de résultats d'essais neuropsychopharmacologiques comparatifs. Ces éléments, nullement limitatifs, sont donnés à titre d'illustration.
- PRÉPARATION I
- Obtention du (-)-benzhydrylsulfinylacétamide.
- (Exemple 1 ; No. de Code : CRL 40 982) :
- a) (-)-Benzhydrylsulfinylacétate de (-)-α-méthylbenzylamine.
- Dans une suspension de 27,4 g (0,1 mole) d'acide (+)-benzhydrylsulfinylacétique (Finst. = 164-165°C ; No. de Code : CRL 40 467) dans 500 ml d'eau, on ajoute 13 g (0,108 mole) de (-)-α-méthylbenzylamine ; on filtre à chaud, refroidit, essore et recristallise 2 fois dans 300 ml d'eau. On obtient 17 g (rendement 42 %) de (-)-benzhydrylsulfinylacétate de (-)-α-méthylbenzylamine.

- Finst. = 148-150°C.
- b) Acide (-)-benzhydrylsulfinylacétique.
- Le (-)-benzhydrylsulfinylacétate de (-)-α-méthylbenzylamine (17 g) ainsi obtenu est mis en solution dans 800 ml d'eau tiède (30-40°C) puis acidifié avec 7 ml d'acide chlorhydrique concentré (HCl 12N, d = 1,19 g/1). On filtre à froid, lave le précipité avec de l'eau, séche et obtient l'acide (-)-benzhydrylsulfinylacétique attendu avec un rendement d'environ 100 %.
- F_{inst} = 185-188°C.
- $\alpha_{D}^{20^{\circ}\text{C}} = -35^{\circ}\text{C}$ (en solution à 1 % dans CH₃OH).

c) (-)-Benzhydrylsulfinylacétate de méthyle.

16,45 g (0,06 mole) d'acide (-)-benzhydrylsulfinylacétique en suspension dans 300 ml d'eau, sont traités à 20°C, sous agitation, avec 16,8 g (0,2 mole) de bicarbonate de sodium et 18,8 ml (0,21 mole) de sulfate de méthyle, on agite 16 à 18 heures à 20°C, filtre, lave à l'eau et sèche. On obtient le (-)-benzhydrylsulfinylacétate de méthyle avec un rendement de 85 %.

Finst. = 109-110°C

$\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = -22,5^\circ$ (en solution à 4 % dans CH₃OH).

d) CRL 40 982.

Dans une solution de 100 ml de méthanol renfermant 8,6 g (0,03 mole) de (-)-benzhydrylsulfinylacétate de méthyle on fait passer un courant de NH₃ gazeux et sec, à la température ambiante. On fait réagir NH₃ ainsi introduit sous agitation pendant 5 h. On évapore le méthanol, reprend le résidu d'évaporation à l'éther, essore et recristallise dans l'éthanol. On obtient le CRL 40982 avec un rendement global de 32 %. Ce produit se présente sous la forme de cristaux blancs, solubles dans les alcools et l'acétone et insolubles dans l'eau et l'éther.

Finst. = 153-154°C.

$\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = -20^\circ$ (en solution à 2 % dans CH₃OH).

PRÉPARATION II

Obtention du (+)-benzhydrylsulfinylacétamide.

(produit de comparaison CPI ; No. de Code : CRL 40 983).

En procédant comme indiqué dans la Préparation I ci-dessus mais en remplaçant la (-)-α-méthylbenzylamine par la (+)-α-méthylbenzylamine on obtient successivement :

a) le (+)-benzhydrylsulfinylacétate de (+)-α-méthyl-

benzylamine ;

Finst. = 148-150°C ;

b) l'acide (+)-benzhydrylsulfinylacétique ;

Finst. = 190-191°C,

5 $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = +45^\circ$ (en solution à 1 % dans CH₃OH) ;

c) le (+)-benzhydrylsulfinylacétate de méthyle ;

Finst. = 109-110°C,

10 $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = +22,2^\circ$ (en solution à 4 % dans CH₃OH) ;

puis

d) le CRL 40 983 ;

Finst. = 153-154°C.



On a résumé ci-après les essais comparatifs qui ont été entrepris avec le dérivé lévoogyre selon 1'invention (Ex. 1 ; No. de Code : CRL 40982), le dérivé dextrogyre (CPL 1 ; No. de Code : CRL 40 983) et 20 le racémique correspondant (CP2 ; No. de Code : CRL 40 476). Dans ces essais les 3 produits à étudier ont été administrés, sauf indications contraires, par voie i.p., en suspension dans une solution aqueuse de gomme arabique sous un volume de 20 ml/kg chez la souris mâle et sous un volume de 5 ml/kg chez le rat mâle.

A - TOXICITE

Chez la souris mâle, par voie intrapéritonéale, on constate que la DL-0 (dose maximale non mortelle) est supérieure ou égale à 512 mg/kg pour le 30 dextrogyre et le racémique, alors que la DL-30 du lévoogyre est de l'ordre d'environ 512 mg/kg.

En bref le CRL 40982 est plus toxique que le CRL 40 483 (CPL 1) et le CRL 40 476 (CP2). Le fait que la toxicité du CRL 40982 soit supérieure à celle des deux autres produits n'est pas gênant dès lors que le

35 - deux autres produits

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

lévogyre présente néanmoins une plage utile de concentrations non mortelles suffisamment étendue. Ici le fait que le CRL 40 982 soit plus toxique que les deux autres produits indique qu'il est plus actif.

B - COMPORTEMENT CHEZ LE RAT

Alors que chez la souris mâle les CRL 40 982, CRL 40 983 et CRL 40 476 présentent des effets stimulants, en revanche chez le rat mâle on constate que les CRL 40 982 et CRL 40 983 n'ont pas d'effets stimulants alors que le racémique (CRL 40 476) (i) est stimulant et (ii) a une action mydriatique à toutes les doses utilisées, les isomères lévogyre et dextrogyre administrés seuls étant dépourvus d'une

telle action mydriatique :

- à la dose de 128 mg/kg, le CRL 40 476 provoque une excitation avec une augmentation de la réaction de peur pendant 2 h, une exophthalmie pendant 1 h et une mydriase pendant 1 à 2 h ;
- à la dose de 32 mg/kg, le CRL 40 476 provoque une excitation (fugace, pendant 0,5 h) avec augmentation de la réaction de peur pendant 1 h, une exophthalmie pendant 0,5-1 h et une mydriase pendant 1-2 h ;
- à la dose de 8 mg/kg, le CRL 40 476 provoque une exophthalmie pendant 0,5-1 h, et une mydriase pendant 0,5 h ;
- à la dose de 2 mg/kg, le CRL 40 476 induit une mydriase fugace se manifestant 1 h après administration ;

alors que aux doses de 64 mg/kg, 16 mg/kg et 1 mg/kg, les CRL 40 982 et CRL 40 983 ont des comportements, réactivités, variation de la température rectale et du diamètre pupillaire sensiblement comparables à ceux du lot-témoin.

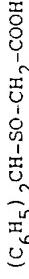
C - ACTIVITE MOTRICE CHEZ LA SOURIS

Les souris (6 par dose, 18 témoins) reçoivent le CRL 40 476, le CRL 40 982 ou le CRL 40 983, 4 heures avant d'être placées en actimètre où leur motilité est enregistrée pendant 30 minutes. On constate que les trois substances utilisées entraînent, aux doses de 128 mg/kg et, à un degré moindre, 64 mg/kg une augmentation de l'activité motrice quatre heures après leur administration. Cependant, l'hyperactivité induite par le CRL 40 982 et le CRL 40 983 atteint un niveau et un degré de signification statistique supérieurs à ceux dus au CRL 40 476, notamment à la plus forte dose utilisée (128 mg/kg).

En bref, dans les conditions de l'expérimentation (administration des substances par voie intraperitoneale quatre heures avant test), le CRL 40 982 montre un effet stimulant d'intensité égale à celle observée avec le CRL 40 983, alors que l'hyperactivité induite par le CRL 40 476 est inférieure à celle obtenue tant avec le CRL 40 982 qu'avec le CRL 40 983.

D - ETUDE PHARMACOCINETIQUE

Dans l'organisme le CRL 40 476 se transforme en partie en acide (+)-benzhydrylsulfanylacétique (CRL 40 467) de formule développée



qui est utilisé comme matière première pour la synthèse des isomères optiques CRL 40 982 et CRL 40 983.

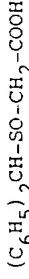
Or il se trouve que ce métabolite est inactif. En effet le CRL 40 467 administré par voie intrapéritonéale chez la souris mâle aux doses de 1024 mg/kg, 512 mg/kg, 256 mg/kg, 128 mg/kg et 64 mg/kg induit l'apparition d'une sédation brève (d'une durée inférieure ou égale à environ 50-60 minutes), et ne



En bref, dans les conditions de l'expérimentation (administration des substances par voie intraperitoneale quatre heures avant test), le CRL 40 982 montre un effet stimulant d'intensité égale à celle observée avec le CRL 40 983, alors que l'hyperactivité induite par le CRL 40 476 est inférieure à celle obtenue tant avec le CRL 40 982 qu'avec le CRL 40 983.

D - ETUDE PHARMACOCINETIQUE

Dans l'organisme le CRL 40 476 se transforme en partie en acide (+)-benzhydrylsulfanylacétique (CRL 40 467) de formule développée



qui est utilisé comme matière première pour la synthèse des isomères optiques CRL 40 982 et CRL 40 983.

Or il se trouve que ce métabolite est inactif. En effet le CRL 40 467 administré par voie intrapéritonéale chez la souris mâle aux doses de 1024 mg/kg, 512 mg/kg, 256 mg/kg, 128 mg/kg et 64 mg/kg induit l'apparition d'une sédation brève (d'une durée inférieure ou égale à environ 50-60 minutes), et ne

provoque aucun décès chez les animaux traités. Son étude neuropsychopharmacologique n'a révélé aucune activité psychotrope.

Pour distinguer le CRL 40 982 des composés racémique et dextrogyre, l'étude cinétique du métabolisme a été entreprise chez le chien (lot de quatre animaux). À raison d'une administration orale par semaine, chaque animal a reçu de façon randomisée et croisée : 2 administrations de CRL 40 476 (pour apprécier la variation intraindividuelle), 1 administration de CRL 40 982 et 1 administration de CRL 40 983.

À la suite de chacune de ces administrations, les cinétiques du CRL 40 476 et du CRL 40 467 présents dans le plasma ont été déterminées (sans recherches si ces deux produits sont sous forme racémique, lévogyre et/ou dextrogyre en raison des difficultés de dosage en milieu biologique du pouvoir rotatoire de chacun des isomères optiques).

La dose administrée pour chaque substance CRL 40 476, CRL 40 982 et CRL 40 983 à tester était de 30 mg/kg.

Après administration du CRL 40 476 on retrouve dans le plasma ledit CRL 40 476 et son métabolite, le CRL 40 467.

Après administration du CRL 40 982 on retrouve dans le plasma ledit CRL 40 982, que l'on va caractériser et doser par commodité, eu égard à ce qui a été indiqué ci-dessus, comme étant du CRL 40 476, et un métabolite que l'on va caractériser et doser comme étant du CRL 40 467.

De même après administration du CRL 40 983 on va caractériser et doser les 2 produits plasmatiques correspondants comme étant les CRL 40 476 et CRL 40 467.

On trace les courbes des concentrations plasmatiques desdits CRL 40 476 et CRL 40 467 en fonction

du temps de l'instant T = 0 à l'instant T = +9 h après administration des CRL 40 476, CRL 40 982 et CRL 40 983. On calcule ensuite les aires sous les courbes (ASC₀^{+9h}). Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau I ci-après. Ils mettent en évidence que

- a) après administration des CRL 40 476 et CRL 40 983, les ASC₀^{+9h} de CRL 40 476 ne sont pas statistiquement différentes, alors que, après administration du CRL 40 982, la ASC₀^{+9h} de CRL 40 476 est approximativement voisine du double des ASC₀^{+9h} de CRL 40 476 qui résultent chacune de l'administration des CRL 40 476 et CRL 40 983 ; et
- b) la quantité de CRL 40 467 produite après administration de CRL 40 983 est très importante (83,12 mg·l⁻¹·h) alors que celle produite après administration de CRL 40 982 est très faible (8,69 mg·l⁻¹·h).

L'intérêt du CRL 40 982 selon l'invention réside dans le fait que ce produit ne subit qu'une facile transformation en CRL 40 467 inactif alors que le dérivé dextrogyre correspondant est très fortement métabolisé en CRL 40 467. En bref, le composé lévogyre CRL 40 982 présente une meilleure biodisponibilité que le composé racémique CRL 40 476 et le composé dextrogyre CRL 40 983, eu égard à la faible quantité de métabolite inactif qu'il donne dans l'organisme.

Ces résultats pharmacocinétiques ont été confirmés chez le lapin et la souris. On a également observé *in vitro* un effet immunostimulant pour le CRL 40 982.

E - ESSAIS CLINIQUES

En clinique humaine on a constaté que la demi-vie d'élimination du CRL 40 982 est relativement



longue (voisine de 10 h) ce qui permet d'obtenir de bons résultats chez l'adulte avec 1 à 2 prises quotidiennes.

Au cours des essais cliniques, le CRL 40 982 s'est révélé agir, à court terme, en tant que substance anti-éveillante, pure hypnotique, et à long terme, en tant que substance éveillante utile vis-à-vis de l'hyper somme. Par ailleurs, tant à court terme qu'à long terme le CRL 40 982 s'est avéré être particulièrement actif vis-à-vis des symptômes de dénèse et de la perte de mémoire (notamment chez le vieillard).

Sous forme de comprimés ou gélules renfermant chacun 50 à 100 mg de CRL 40 982, et à raison d'une à deux prises par jour, ce produit présente un profil neuropsychopharmacologique — stimulant, différent des substances amphétaminiques et des antidépresseurs tricycliques, et est utile vis-à-vis des dépressions, de l'hypersomnie et en particulier vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer (amélioration des symptômes de démence, des troubles de la mémoire, de l'aphasie et de l'apraxie idéomotrice).

20 amélioration des symptômes de démence, des troubles de mémoire, de l'aphasie et de l'apraxie idéomotrice).

ETUDE PHARMACOCINETIQUE CHEZ LE CHIEN



(a) en mg. I-1. h

- * difference statistiquement significative ($p < 0.05$)
- ** difference statistiquement très significative ($p < 0.01$)
- n.s. différence non statistiquement significative

sulfinylacétate de $(-)$ -méthylbenzyl-amine ainsi obtenu en acide $(-)$ -benzhydrylsulfinylacétique par hydrolyse acide ; et

REVENDEICATIONS

1. (-) -Benzhydrylsulfanylacetamide.
 2. Composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme en association avec un excipient physiologiquement acceptable, une quantité pharmaceutiquement efficace de (-) -benzhydrylsulfanylacetamide.
 3. Utilisation du (-) -benzhydrylsulfanylacetamide pour l'obtention d'un médicament éveillant destiné à une utilisation en thérapeutique humaine vis-à-vis de l'hypersomnie.

4. Utilisation du (-)-benzhydrylsulfanylacétamide pour l'obtention d'un médicament stimulant du SNC destiné à une utilisation en thérapeutique humaine vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer.

tue à une température comprise entre 30 et 45°C ;

- à l'étape 3a) la réaction d'estérisification est réalisée de façon à obtenir un ester d'alkyle inférieur en C_1-C_3 choisi parmi les esters d'isopropyle, d'éthyle et de méthyle ; et,
- à l'étape 3b) la réaction de transamidification est réalisée au moyen d'un courant gazeux de NH_3 .

25

30

5. Procédé de préparation de l'acide (-) -
diethylsulfinylacétamide, caractérisé en ce que
1°) on fait réagir l'acide (+) -benzhydryl-
sulfinylacétique avec la (-) - α -méthyl-
benzylamine pour obtenir le (-) -benzhy-
drylsulfinylacétate de (-) - α -méthyl-
benzylamine ;

2°) on transforme le sel (-) -benzhydryl-

benzhydrylsulfinylacétamide, caractérisé en ce que
 1°) on fait réagir l'acide (\pm) -benzhydryl-
 sulfinylacétique avec la $(-)$ - α -méthyl-
 benzylamine pour obtenir le $(-)$ -benzhy-
 drylsulfinylacétate de $(-)$ - α -méthyl-

benzylamine; 2°) on transforms the sel (-)-benzhydryl-

S. A. Fédié, Loriot
Conseils en Propriété Industrielle
(Cahiers Géotechniques)
38, Avenue Hoche, 75008 Paris